

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Mislav Omerbašić

**Funkcija štitnjače u bolesnika s kroničnom
reakcijom transplantanta protiv primatelja
nakon alogenične transplantacije krvotvornih
matičnih stanica**

DIPLOMSKI RAD



ZAGREB, 2018.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za endokrinologiju, Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb uz potporu projekata UKF-a i Hrvatske zaklade za znanost, pod vodstvom doc. dr.sc. Tine Dušek i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017./2018.

Popis kratica

aGvHD – akutna reakcija transplantanta protiv primatelja

alo- – alogenična

auto- – autologna

cGvHD – kronična reakcija transplantanta protiv primatelja

ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group

GvHD – reakcija transplantanta protiv primatelja

Gy – Gray (jedinica za dozu ioniziranog zračenja)

IST – imunosupresivna terapija

ISTi – intenzitet imunosupresivne terapije

KMS – krvotvorne matične stanice

T3 – ukupni serumski trijodtironin

T4 – ukupni serumski tiroksin

TBI – *eng. total body irradiation*, zračenje cijelog tijela

TKMS – transplantacija krvotvornih matičnih stanica

TSH – serumski tireotropni hormon

TT – tjelesna težina

Sadržaj

1. Sažetak	
2. Summary	
3. Uvod	1
3.1. Transplantacija krvotvornih matičnih stanica.....	1
3.2. Reakcija transplantanta protiv primatelja	1
3.3. Komplikacije nakon alo-TKMS	2
3.4. Endokrinopatije nakon alo-TKMS.....	3
3.4.1. Bolesti štitnjače nakon alo-TKMS	3
3.5. Ciljevi rada	5
4. Bolesnici i metode	6
4.1. Bolesnici (cGvHDpat i non-cGvHDpat).....	6
4.2. Mijeloablativno kondicioniranje i profilaksa GvHD	7
4.3. Testovi funkcije štitnjače i definicije	8
4.4. Statistička analiza podataka.....	9
5. Rezultati	10
5.1. Funkcija štitnjače u bolesnika (cGvHDpat i non-cGvHDpat).....	10
5.2. Bolesti štitnjače u bolesnika (cGvHDpat i non-cGvHDpat).....	11
5.3. Karakteristike bolesnika s cGvHD	12
6. Diskusija	14
7. Zaključak	16
Zahvale	17
Literatura	18
Životopis	24

1. Sažetak

Funkcija štitnjače u bolesnika s kroničnom reakcijom transplantanta protiv primatelja nakon alogenične transplantacije krvotvornih matičnih stanica

Mislav Omerbašić

Uvod: Bolesti štitnjače smatraju se kasnom komplikacijom alogenične transplantacije krvotvornih matičnih stanica. Abnormalna funkcija štitnjače u navedenoj populaciji bolesnika javlja se s učestalošću od 2-56%, ovisno o primarnoj bolesti, vrsti liječenja uslijed i nakon transplantacije te starosti u vrijeme transplantacije. U ovom radu istražujemo postoji li povezanost između bolesti štitnjače i kronične reakcije transplantanta protiv primatelja.

Bolesnici i metode: U periodu od lipnja 2013. do ožujka 2018. u studiju je uključeno 118 bolesnika kod kojih je učinjena transplantacija koštane srži. Ovisno o tome jesu li razvili cGvHD, podijeljeni su u dvije grupe: cGvHDpat (n=71) i non-cGvHDpat (n=47).

Rezultati: Do poremećaja funkcije štitnjače došlo je u 30% bolesnika u grupi s cGvHD, odnosno u 19% bolesnika u grupi kod bez cGvHD-a. Najčešće nađena vrsta poremećaja funkcije štitnjače u obje skupine bila je subklinička hipotireoza (67% i 44%).

Zaključak: Bolesti štitnjače kasna su komplikacija post alo-TKMS. Nije pokazana signifikantna značajnost da je cGvHD rizični čimbenik za povećanu incidenciju bolesti štitnjače. Također, nije pokazana signifikantna razlika u kumulativnoj incidenciji bolesti štitnjače u grupi cGvHDpat, odnosno non-cGvHDpat. Kod bolesnika koji su uz cGvHD imali i poremećaj funkcije štitnjače pojavile su se u većoj mjeri i bolesti pluća, gastrointestinalnog trakta, jetre, kože, usta i, u najvećem omjeru, bolesti očiju.

Ključne riječi: bolesti štitnjače; alogenična transplantacija krvotvornih matičnih stanica; kronična reakcija transplantanta protiv primatelja; subklinička hipotireoza

2. Summary

Thyroid function in patients with chronic graft versus host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Mislav Omerbašić

Introduction: Thyroid diseases are regarded as long-term complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Abnormal thyroid function in this population occurs in 2-56% of patients, depending on primary disease, type of treatment due to and after transplantation and the age at time of transplantation. The aim of this study was to identify whether there is an association between thyroid dysfunction and cGvHD, and to describe the characteristics of the affected patients.

Patients and methods: In period from June 2013 till March 2018 118 patients who survived the transplantation were included in this study. Depending on whether they developed cGvHD or not, they were divided into two groups: cGvHDpat (n=71) and non-cGvHDpat (n=47).

Results: Abnormal thyroid function occurred in 30% of patients and 19% of controls. The most frequent noticed thyroidopathy in patients and controls was subclinical hypothyreosis, 67% and 44%, respectively.

Conclusion: Thyroid dysfunction is a long-term complication after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. We did not prove that chronic graft versus host disease is a significant risk factor for the increased incidence of thyroid diseases in patients after transplantation. There was no significant difference in cumulative incidence of thyroid disease in groups of cGvHDpat and non-cGvHDpat. Dysfunction of lungs, gastrointestinal tract, liver, skin, mouth, and in the biggest ratio, diseases of eyes were more prevalent in patients who developed cGvHD and had abnormal thyroid function.

Key words: thyroid diseases; allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; chronic graft versus host disease; subclinical hypothyreosis

3. Uvod

3.1. Transplantacija krvotvornih matičnih stanica

Krvotvorne matične stanice su multipotentne stanice koje se nalaze u koštanoj srži te imaju sposobnost diferencijacije u više loza zrelih krvnih stanica. Transplantacija krvotvornih matičnih stanica (TKMS), ovisno o tome je li donor domaćin ili nije, može biti autologna (auto-) odnosno alogenična (alo-). (1)

Program autologne i alogenične transplantacije krvotvornih matičnih stanica započeo je u Europi u ranim sedamdesetim godinama prošlog stoljeća kao visoko eksperimentalna procedura te je do danas, osim što premašuje brojku od 45 000 procedura godišnje, postala izborom liječenja različitih bolesti, poglavito hematoloških entiteta. Primarno je teška aplastična anemija bila glavna indikacija za alo-TKMS. Trenutačno je ona izbor liječenja različitih hematoloških bolesti: poput akutne leukemije, mijelodisplastičnog sindroma, multiplog mijeloma i limfoma. Broj dugoročno preživjelih nakon auto- i alo-TKMS stalno se povećava. Kao rezultat, pažnja je liječnika sada usmjerena na prevenciju i dijagnostiku ranih i kasnih komplikacija ove procedure, koje mogu pogoršati kvalitetu života i/ili ugroziti dugoročni ishod primatelja transplantanta. (2-4) Neka istraživanja su pokazala da pacijenti s akutnom leukemijom ili kroničnom mijeloičnom leukemijom koji prežive dvije godine nakon alo-TKMS bez rekurentnog maligniteta imaju gotovo 90% šansu za preživljenjem od pet ili više godina (5).

3.2. Reakcija transplantanta protiv primatelja

Reakcija transplantanta protiv primatelja (*engl. Graft versus Host Disease; GvHD*) komplikacija je koja nastaje nakon alo-TKMS. Može se prezentirati kao akutna

(aGvHD) ili kronična (cGvHD), ovisno o vremenu nastupa. Stanična imunost je uobičajeno odgovorna za akutni oblik, dok je stvaranje protutijela bilo češće opisivano kod pacijenata s kroničnim oblikom (6-8). Koža, jetra i gastrointestinalni trakt su tkiva većinom zahvaćena kod akutnog oblika, dok praktički svi organski sustavi mogu biti zahvaćeni u kroničnom obliku (9). Unatoč profilaktičnoj terapiji, akutni GvHD zahvaća 30-70% primatelja a kronični GvHD 20-50%, ovisno o tipu transplantanta, karakteristikama pacijenta i izboru profilaktičnih lijekova (10). Prevencija i liječenje GvHD sastoje se od visokih doza imunosupresivnih lijekova uključujući glukokortikoide, metotreksat i ciklosporin A. Posljedično može doći do oštećenja integriteta nekoliko organskih sustava i tkiva. (11)

Kronični oblik značajno doprinosi dugoročnom morbiditetu i mortalitetu nakon alo-TKMS. Gotovo polovica od svih transplantiranih pacijenata će u jednom trenutku razviti cGvHD, gdje pacijenti sa srednje do teškom reakcijom zahtijevaju sistemsku imunosupresivnu terapiju (IST) (12,13). Kronična reakcija transplantanta protiv primatelja regredira kroz 5 godina u 95% preživjelih (14,15), ali ostaje veliki rizični čimbenik za sekundarne malignitete i smrt, čak i nakon 10 godina (16-18).

3.3. Komplikacije nakon alo-TKMS

Kumulativna je incidencija kroničnih bolesti među preživjelim 64% deset godina i gotovo 71% petnaest godina nakon alo-TKMS. Za ozbiljne i životno ugrožavajuće kronične bolesti, kumulativna incidencija je gotovo 40% deset godina nakon transplantacije. Visok morbiditet predstavlja osnovu za cjeloživotno, standardizirano praćenje preživjelih. U usporedbi s općom populacijom, preživjeli imaju 3,6 puta veću šansu da umru od sljedećeg maligniteta, 15,1 puta veću šansu da umru od plućnih

komplikacija i 2,3 puta veću šansu da umru od srčanog zastoja. (19) Neka istraživanja pokazuju kako je mortalitet četiri do devet puta veći kod transplantiranih nego u općoj populaciji barem za narednih 30 godina poslije transplantacije, proizvodeći tako očekivano smanjenje života od 30% (20).

3.4. Endokrinopatije nakon alo-TKMS

Visok rizik za koštane komplikacije (21), disfunkciju štitnjače (22-24) i bolesti spolnih žlijezda (25,26) opisan je kod odraslih preživjelih pacijenata. Kod djece dolazi dodatno do štetnog utjecaja na hormon rasta i sukladno tome rast i razvoj (26).

Na relativni rizik ovih komplikacija vjerojatno utječu: osnovna bolest, prijašnje liječenje, liječenje nakon transplantacije i starost u vrijeme transplantacije (26). Protokoli kondicioniranja (proces pripreme pacijenta da primi krvotvorne matične stanice, često putem kemoterapije i/ili radioterapije) za vrijeme TKMS su dizajnirani da eradikiraju osnovnu hematološku bolest (većinom malignu) i da suprimiraju domaćinov imunosni sustav. Sastoje se od visoko agresivne antiblastične terapije. U vrijeme transplantacije u organizmu pacijenta budu ispuštene visoke količine citokina (27), što dovodi do jatrogene imunodeficijencije zbog odgođenog i nepotpunog oporavka imunosnog sustava. Također, GvHD dodatno uzrokuje ujedno stimulaciju i supresiju imunosnog sustava: stimulaciju zbog direktnog utjecaja same reakcije a supresiju zbog ili direktnog utjecaja ili imunosupresivnih lijekova. (6)

3.4.1. Bolesti štitnjače nakon alo-TKMS

Među komplikacijama koje su opisane, bolesti štitnjače su među najčešćim endokrinopatijama i pojavljuju se u 2-56% pacijenata (24). Najčešće bolesti koje se pojavljuju su subklinička hipotireoza (visok TSH uz normalan T3 i T4) i simptomatska

hipotireoza (nizak T3 i T4). Opisane su također i pojave hipertireoze i neoplazija štitnjače. Simptomatska hipotireoza je najvjerojatnije usko povezana s uporabom *total body irradiation* (TBI) metode u protokolu kondicioniranja (24).

Propadanje funkcije štitnjače (subklinično i simptomatsko) prepoznata je kasna komplikacija kod dugoročno preživjelih nakon TKMS koja se može odraziti na kvalitetu života i predisponirati srčanim i metaboličkim komplikacijama. Jedna studija pokazala je kako se hipotireoza kao kasna komplikacija javlja u 40% pacijenata koji su preživjeli tri ili više godina (28). Ne zna se točno je li cGvHD *per se* provokativni čimbenik za oštećenje štitnjače budući da nije pronađena statistički značajna povezanost između hipotireoze, antitijela na štitnjaču i cGvHD. Mogući patofiziološki mehanizam je da oštećenju posreduje T-stanična imunost ili da je imunosupresivna terapija *per se* krivac propadanja funkcije štitnjače. Međutim, ista studija pokazala je kako su svi pacijenti sa subkliničkom hipotireozom koji su primali produženu IST razvili simptomatsku hipotireozu i zahtjevali nadomjesnu terapiju. Ovo može indicirati na potrebu za ranom nadomjesnom terapijom, pogotovo u pacijenata koji nisu često pod specijalističkim nadzorom. (28) Prema drugim istraživanjima incidencija subkliničke hipotireoze je 25-30% s medijanom latencije od dvije godine. S druge strane, kumulativna incidencija simptomatske hipotireoze je 3,4-9% s medijanom latencije od 2,7 godina. Hipotireoza je povezana s terapijskim metodama zračenja vrata i medijastinuma. Mlađa dob također povećava rizik. (19)

U jednom velikom istraživanju od 270 odraslih osoba post-TKMS demonstrirana je niža prevalencija abnormalne funkcije štitnjače u usporedbi s ostalim do tada provedenim istraživanjima, poglavito u djece. Primijećena je povezanost povećane incidencije disfunkcija štitnjače s većim dozama TBI kod kondicioniranja. Dodatno, kondicioniranje samo kemoterapijom (busulfan/ciklofosfamid) bilo je obuhvaćeno s

incidencijom disfunkcija štitnjače od 11% u usporedbi s 16,7% za 12 Gy TBI. Incidencija bolesti štitnjače kod frakcioniranog TBI (15-16%) je signifikantno manja nego kod jedne doze TBI (46-48%). (29)

3.5. Ciljevi rada

Cilj ovog rada je istražiti incidenciju bolesti štitnjače kod bolesnika nakon alo-TKMS te vidjeti postoji li povezanost između povećane incidencije bolesti štitnjače i cGvHD. Također proučit ćemo značaj raznih karakteristika bolesnika s cGvHD.

4. Bolesnici i metode

4.1. Bolesnici (cGvHDpat i non-cGvHDpat)

U studiju je uključeno ukupno 118 bolesnika koji su primili alogeničnu transplantaciju krvotvornih matičnih stanica u periodu od 1989. do 2017. godine u Kliničkom bolničkom centru Zagreb. Uključeni bolesnici potpisali su informirani pristanak kod uključanja u studiju u periodu od lipnja 2013. do ožujka 2018. godine. Ovisno o tome jesu li razvili cGvHD ili ne, bolesnici su podijeljeni u dvije grupe: cGvHDpat (n=71) i non- cGvHDpat (n=47) čije su karakteristike opisane u Tablici 1. Omjer muškaraca i žena bio je 35:36 u grupi cGvHDpat odnosno 26:21 u grupi non- cGvHDpat. Medijan dobi kod transplantacije i raspon godina bili su 42 godine (0-67) odnosno 39 godina (6-63). Sedam pacijenata iz grupe cGvHDpat i tri pacijenta iz grupe non- cGvHDpat bili su pedijatrijski bolesnici (mlađi od 16 godine). Jedan je pacijent bio transplantiran s tri mjeseca starosti u grupi cGvHDpat.

Za navedene dvije grupe (cGvHDpat : non- cGvHDpat) primarne dijagnoze i indikacije za alo-TKMS su bile akutna limfocitna leukemija, akutna mijeloična leukemija i mijelodisplastični sindrom (42:29), kronična mijeloična leukemija (15:1), kronična limfocitna leukemija (1:3), Hodgkinov i non-Hodgkinov limfom (3:4), multipli mijelom (2:1), imunodeficijencije (1:1), aplastična anemija i paroksizmalna noćna hemoglobinurija (5:2) te ostalo (2:0). Izvorište KMS bila je darivateljeva koštana srž kod 22 (31%) odnosno 23 (49%) bolesnika i periferna krv (nakon stimulacije darivatelja filgastrinom) kod 49 (69%) odnosno 24 (51%) bolesnika.

Tablica 1 Karakteristike bolesnika (cGvHDpat i non-cGvHDpat)

Varijable, n=118	cGvHDpat, n=71 (%)	non-GvHDpat, n=47 (%)
Dob kod transplantacije, medijan (raspon)	42 (0-67)	39 (6-63)
Spol		
Muški	35 (49)	26 (55)
Ženski	36 (51)	21 (45)
Distribucija bolesti		
Akutna limfocitna leukemija/akutna mijeloična leukemija/mijelodisplastični sindrom	42 (59)	29 (62)
Kronična mijeloična leukemija	15 (21)	7 (15)
Kronična limfocitna leukemija	1 (2)	3 (6)
Hodgkinov/non-Hodgkinov limfom	3 (4)	4 (9)
Multipli mijelom	2 (3)	1 (2)
Imunodeficijencije	1 (1)	1 (2)
Aplastična anemija/paroksizmalna noćna hemoglobinurija	5 (7)	2 (4)
Ostalo	2 (3)	0 (0)
Izvor matičnih stanica		
Periferna krv	49 (69)	24 (51)
Koštana srž	22 (31)	23 (49)
Odnos s donorom		
U srodstvu	38 (54)	26 (55)
Nije u srodstvu	33 (47)	21 (45)

4.2. Mijeloablativno kondicioniranje i profilaksa GvHD

Mijeloablativno kondicioniranje je u grupi cGvHDpat primilo 35 (49%) bolesnika, a u grupi non- cGvHDpat 20 (43%) bolesnika. TBI primijenjen je u 6 (9%) odnosno 7 (15%) bolesnika.

Bolesnici mlađi od 45 godina i dobrog općeg stanja (*ECOG performance status* 0-1) u pripremi za transplantaciju primili su standardnu mijeloablativnu pripremu busulfanom i ciklofosfamidom (busulfan u dozi 0,8 mg/kg TT intravenski, odnosno 1,0 mg/kg TT za peroralni oblik busulfana svakih 6 sati u dane – 8. do – 5. i ciklofosfamida 60 mg/kg TT u dvosatnoj infuziji u dane – 3. i – 2., prije transplantacije) ili ciklofosfamidom 60 mg/kg TT u dvosatnoj infuziji u dane – 5. i – 4. i ozračenjem cijelog tijela u ukupnoj dozi od 12 Gy u tri frakcije u dane – 2., – 1. i na sam dan transplantacije. Većina bolesnika prima antitimocitni globulin u dane – 4. do – 1. (Thymoglobulin u ukupnoj dozi 6 mg/kg TT ili odgovarajuću dozu drugog pripravka). Bolesnici stariji od 45 godina ili lošijeg općeg stanja (*ECOG* 2) bez obzira na životnu dob primili su pripremu smanjenog intenziteta prema programima koji se zasnivaju na fludarabinu (fludarabin 30 mg/m² u dane – 10. do – 5. i busulfan 0,8 mg/kg TT intravenski u dane – 5. do – 4. dana; odnosno ciklofosfamid 60 mg/kg TT u dvosatnoj infuziji – 7. do – 6. dana i fludarabin 25 mg/m² u dane – 5. do – 1. dana) te antitimocitni globulin. (30)

Kod bolesnika koji su u pripremi za transplantaciju primili standardnu mijeloablativnu pripremu, prevencija reakcije transplantata protiv primatelja provedena je ciklosporinom i metotreksatom. Bolesnici koji su primili pripremu smanjenog intenziteta dobivali su ciklosporin i mofetil mikofenolat. (30)

4.3. Testovi funkcije štitnjače i definicije

Krvni pripravci za testove funkcije štitnjače bili su sakupljeni između 8 i 10:30 sati ujutro. Za određivanje serumskog tireotropnog hormona (TSH) u razdoblju od 2013. do 2017. godine koristio se komercijalni kit Delfia hTSH Ultra (Wallac Oy) metodom

fluoroimmunoassay, a serumskog slobodnog trijodtironina (fT3) i slobodnog tiroksina (fT4) komercijalni kit Brahms F3 Spart Ria (Brahms 6mbH) metodom immunoradiometric assay. Od 2017. godine u uporabi su Architect TSH, Free T3 i Free T4 kitovi (Abbott Laboratories) metodom kvantitativnog određivanja chemiluminescent microparticle immunoassay (CMIA).

Normalne vrijednosti TSH definirane su vrijednostima između (0,40 – 4,20 mIU/L), fT4 (10,00 – 25,00 pmol/L), T4 (70,00 – 165,00 nmol/L), fT3 (2,60 – 5,70 pmol/L).

Sve vrijednosti izvan referentnih smatrale su se abnormalnim. Subkliničku hipotireozu definirali smo kao visoki TSH (ili normalan uz terapiju levotiroksinom) i normalan T4, a simptomatsku hipotireozu kao visoki TSH i niski T4. Subkliničku hipertireozu definirali smo kao nizak TSH i normalan T4, a simptomatsku hipertireozu kao nizak TSH i visok T4. Kronična reakcija transplantata protiv primatelja dijagnosticirana je minimalno 100 dana nakon alo-TKMS.

4.4. Statistička analiza podataka

Podatci su analizirani na osobnom računalu u programima Microsoft Office Word i Excel. Za izradu tablica i grafova korišten je program GraphPad Prism i Adobe Illustrator. Hi-kvadrat test korišten je za utvrđivanje povezanosti cGvHD i bolesti štitnjače, a statistički signifikantnim su prihvaćeni izračuni s p vrijednostima <0,05.

5. Rezultati

5.1. Funkcija štitnjače u bolesnika (cGvHDpat i non-cGvHDpat)

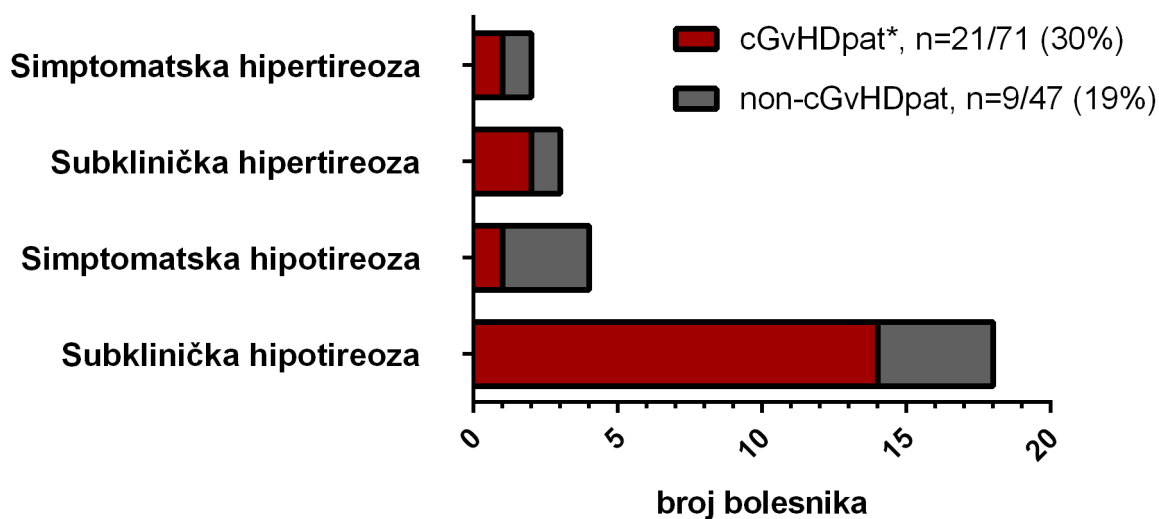
Ukupno 118 bolesnika uključenih u studiju primilo je alo-TKMS. Podijeljeni su u dvije grupe: cGvHDpat, n=71 i non-cGvHDpat, n=41, ovisno o pojavi cGvHD. Abnormalne funkcije štitnjače javile su se u 21 (30%) bolesnika u prvoj grupi, odnosno u 9 (19%) bolesnika u drugoj (p=0,2028). Medijan dobi kod transplantacije u prvoj skupini bio je 32 godine, a u drugoj 50 godina. Medijan serumskog tireotropnog hormona (TSH) i ukupnog tiroksina (T4) bio je kod pacijenata 5,20 mIJ/L odnosno 100,20 nmol/L a kod kontrole 5,40 mIJ/L odnosno 95,40 nmol/L. Antitijela na štitnjaču bila su pozitivna u dva bolesnika u grupi koji su razvili cGvHD. Mijeloablativno kondicioniranje bilo je primijenjeno u 13 cGvHDpat i 3 non-cGvHDpat (p=0,1506). Karakteristike bolesnika pokazane su u Tablici 2.

Tablica 2 Abnormalna funkcija štitnjače u grupi pacijenti i kontrole i ostale karakteristike

Varijable	cGvHDpat, n=71	non-cGvHDpat, n=47	p
Abnormalna funkcija štitnjače	21 (30%)	9 (19%)	0,2028
Spol (muškarci/žene)	11 / 10	2 / 7	0,1266
Dob kod TKMS, medijan (raspon)	32 (7 – 67)	50 (6 – 59)	
TSH (mIJ/L), medijan (raspon)	5,20 (0,05 – 22,00)	5,40 (0,05 – 100,00)	
T4 (nmol/L), medijan (raspon)	100,20 (20,70 – 192,5)	95,40 (25,00 – 210,40)	
aGVHD (da/ne/nepoznato)	15 / 5 / 1	1 / 3 / 5	
TPOAt pozitivan	2	-	
Mijeloablativno kondicioniranje	13 / 21	3 / 9	0,1506

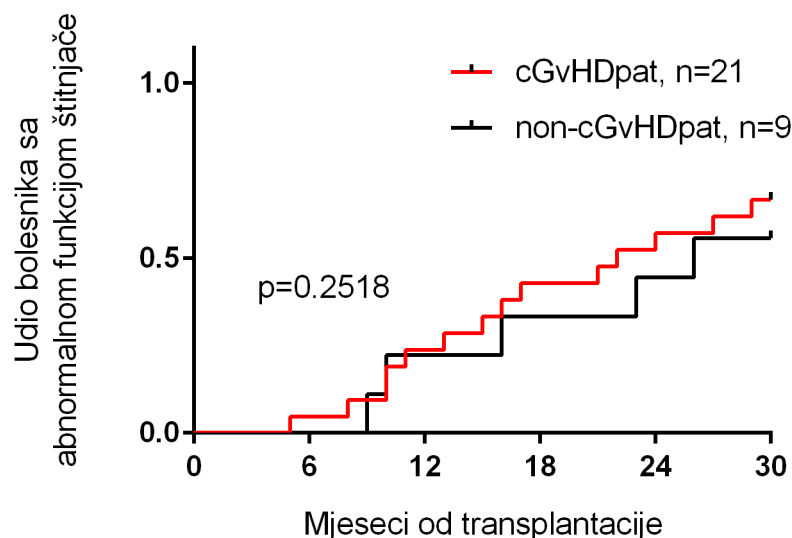
5.2. Bolesti štitnjače u bolesnika (cGvHDpat i non-cGvHDpat)

Odnos bolesti štitnjače koje su se javile u bolesnika s, odnosno bez razvijenog cGvHD prikazane su na Slici 1. Najčešće primijećena tiroidopatija u obje skupine bila je subklinička hipotireoza (visok TSH i normalan T4 ili normalan TSH uz terapiju levotiroksinom), 14 (67%) cGvHDpat odnosno 4 (44%) non- cGvHDpat. Ostale bolesti štitnjače koje su se pojavile bile su simptomatska hipotireoza, 1 (5%) naprama 3 (33%), subklinička hipertireoza, 2 (10%) naprama 1 (11%) kontrola, te simptomatska hipertireoza 1 (5%) naprama 1 (11%), cGvHDpat odnosno non-cGvHDpat. Definicije navedenih stanja opisane su u metodologiji rada. U tri bolesnika (14%) iz grupe cGvHDpat javila se poremećena funkcija štitnjače karakterizirana niskim TSH i T4 vrijednostima te nisu prikazani na Slici 1.



Slika 1 Bolesti štitnjače kod bolesnika sa i bez cGvHD (* tri bolesnika su imali nizak TSH i nizak T4)

Abnormalne funkcije štitnjače bile su zabilježene u određenim vremenima nakon alo-TKMS. Slika 2 pokazuje kumulativnu incidenciju pojavljivanja abnormalnih funkcija štitnjače u bolesnika s, odnosno bez razvijenog cGvHD u prvih 30 mjeseci nakon transplantacije. Kumulativna incidencija za grupu pacijenata bila je 67% odnosno za grupu kontrola 56% ($p=0.2518$).

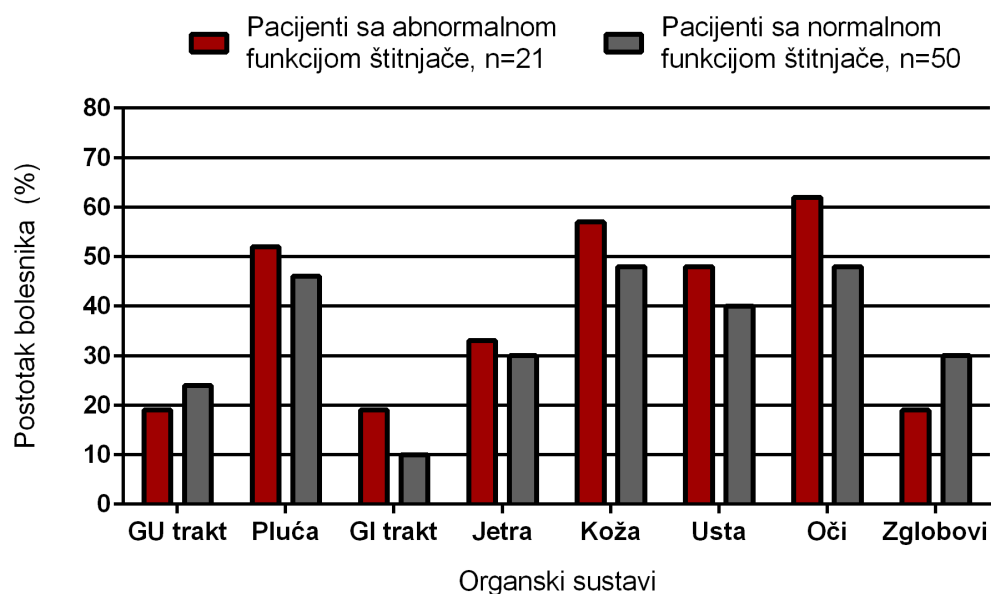


Slika 2 Kumulativna incidencija bolesti štitnjače u prvih 30 mjeseci nakon alo-TKMS u bolesnika koji su razvili, odnosno nisu cGVHD

5.3. Karakteristike bolesnika u grupi cGvHDpat

Kao što je prije navedeno, od ukupno 118 bolesnika uključenih u studiju njih 71 (60%) razvilo je cGvHD. Njih 21 (30%) razvilo je bolest štitnjače nakon transplantacije dok njih 50 (70%) nije. Svim bolesnicima koji su razvili cGvHD bilježile su se navedene karakteristike: Karnofsky/Lansky score, intenzitet imunosupresije (ISTi), način nastupa cGvHD, ukupan i zaseban broj i težina zahvaćenih organa. Karnofsky/Lansky score koristio se za kvantificiranje kvalitete života bolesnika post alo-TKMS. Medijan u obje grupe (bolesnici s cGvHD koji su razvili tiroidopatiju,

odnosno nisu) bio je 90. Jedina razlika je bila u tome što je minimalni score u grupi s disfunkcionalnom štitnjačom bio 50, a u grupi sa zdravom 60. Intenzitet imunosupresije rangiran je od nula do tri, 0 – nije bilo IST, 1 – blaga IST (0.5mg/kg/dan prednizona), 2 – srednje teška IST (0.5mg/kg/dan prednizona i/ili pojedinačni lijek/imunomodulator), i 3 – teška IST (dva ili više pojedinačna lijeka/imunomodulatora +/- 0.5mg/kg/dan prednizona). ISTi u grupi s abnormalnom funkcijom štitnjače bio je 0 kod jedanaest (52%), 1 kod jednog (5%), 2 kod sedam (33%) te 3 kod dva (10%) bolesnika. U grupi sa zdravom funkcijom štitnjače ISTi bio je 0 kod dvadeset tri (46%), 1 kod jednog (2%), 2 kod dvadeset (40%) te 3 kod šest (12%) bolesnika. Način nastupa cGvHD bio je 'de novo' u 7 (33%) odnosno 14 (28%) bolesnika, 'progresivan' u 7 (33%) odnosno 14 (28%) bolesnika te 'u stanju mirovanja' u 7 (33%) odnosno 22 (44%) bolesnika, s abnormalnom funkcijom štitnjače odnosno bez. Distribucija zahvaćenosti drugih organskih sustava u tih bolesnika prikazana je na Slici 3.



Slika 3 Zahvaćenost organskih sustava u dvije grupe bolesnika koji su razvili cGvHD

6. Diskusija

Poremećaj funkcije štitnjače smatra se kasnom komplikacijom alo-TKMS. Rane promjene koje se događaju u funkciji štitnjače nakon transplantacije kao i rizični čimbenici koji dovode do njene disfunkcije nisu još dovoljno opisani. Na incidenciju komplikacija vjerojatno utječu mnogi čimbenici poput antiblastičnih lijekova koji se koriste i njihove ukupne doze, primarne bolesti, dobi u vrijeme transplantacije te razvoja GvHD, kako akutnog tako i kroničnog (4, 11). Kao potencijalni patogenetski čimbenik navodi se čak i povećana frekvencija prolazne tireotoksikoze u bolesnika neposredno nakon alogeničnog presađivanja i jatrogeno izazvane imunodeficijencije domaćina (31). Naši rezultati pokazuju da su bolesti štitnjače kasna komplikacija alo-TKMS s incidencijom od gotovo 25% što je u skladu s većinom recentnih radova koji su se bavili sličnom tematikom (11, 24, 28, 32). Kod bolesnika koji su razvili cGvHD bolesti štitnjače javile su se u gotovo 30% slučajeva za razliku od onih koji nisu, kod kojih se javilo u gotovo 20% slučajeva ($p=0.2028$). Ovaj rezultat ne pokazuje cGvHD kao signifikantni rizični čimbenik za razvoj abnormalne funkcije štitnjače nakon alo-TKMS, što nije dokazano ni u još jednom provedenom radu objavljenom 2009. godine(28).

Najčešća bolest štitnjače (Slika 1), kao u drugim provedenim istraživanjima (11, 24, 28, 32), bila je subklinička hipotireoza, zabilježena u 14 (67%) cGvHDpat odnosno 4 (44%) non- cGvHDpat. U radu Abdel-Rahman i suradnika incidencije bolesti, u obliku sljedeće klasifikacije, bile su: visok TSH 40.7%, nizak TSH 38.9%, nizak T4 11.1%, visok TSH s niskim T4 3.7% (32). Kao referentne incidencije koristili smo podatke koji se susreću u endokrinološkim tekstovima, a odnose se na stope prevalencije bolesti štitnjače u općoj populaciji: simptomatske hipotireoze koje variraju u žena od 0.5 – 1.5%, a manje od desetine te vrijednosti kod muškaraca, te subkliničke hipotireoze

koja varira od 8 – 10% kod žena i 1 – 2% kod muškaraca (33, 34). U našem radu nije utvrđena signifikantna razlike bolesti štitnjače s obzirom na spol u grupi cGvHDpat i non-cGvHDpat ($p=0,1266$).

U malom broju radova, autoimuna disfunkcija štitnjače opisana je u do 3% bolesnika preživjelih nakon alo-TKMS (35, 36). U našem uzorku od 118 bolesnika preživjelih nakon alo-TKMS, autoimuna disfunkcija štitnjače zabilježena je u dva (2%) bolesnika, i to u oba bolesnika koji su razvili cGvHD.

Također nas je zanimalo postoji li značajna razlika u kumulativnoj incidenciji bolesti štitnjače u prvih 30 mjeseci post alo-TKMS u grupi cGvHDpat i non- cGvHDpat (Slika 2). Naši rezultati pokazali su kako je kumulativna incidencija bolesti štitnjače u grupi cGvHDpat 67%, a u grupi non- cGvHDpat 56% 30 mjeseci post alo-TKMS. Međutim nije pokazana statistička signifikantnost u razlici tih dvaju nalaza ($p=0,2518$).

Danas je alo-TKMS bitna metoda u liječenju raznih malignih i nemalignih hematoloških bolesti, kao i nekih nehematoloških bolesti poput određenih nasljednih metaboličkih bolesti. Često je ovo terapijska metoda koja spašava bolesnicima život. Kroz zadnjih pet desetljeća, mortalitet vezan uz transplantaciju se progresivno smanjuje zahvaljujući manje toksičnim protokolima kondicioniranja i poboljšanju profilakse i terapije infekcija i GvHD, te sveobuhvatnim suportivnim terapijama. (11) Kronična reakcija transplantanta protiv primatelja komplikacija je koja se javlja nakon alo-TKMS. U našem uzorku od 118 bolesnika post alo-TKMS, njih 71 (60.2%) je razvilo cGvHD. U sklopu te komplikacije bolesnici su imali različito zahvaćene i druge organske sustave. Slika 3 pokazuje distribuciju zahvaćenosti drugih organskih sustava u dvije grupe pacijenata, onih s abnormalnom funkcijom štitnjače i onih bez. Od bolesti drugih organskih sustava u grupi s disfunkcionalnom štitnjačom pojavile su se u većoj mjeri i bolesti pluća, gastrointestinalnog trakta, jetre, kože, usta i, u

najvećem omjeru, bolesti očiju. Zbog malog broja uzorka ne možemo govoriti o statističkoj signifikantnosti ovih rezultata. Međutim oni nam mogu indicirati na to kako su bolesti organskih sustava kod bolesnika međusobno povezane težinom osnovnog stanja. Daljnja istraživanja i veći uzorak bolesnika su neophodni kako bi se raščlanili značajni trendovi oboljenja drugih organskih sustava.

7. Zaključak

Bolesti štitnjače kasna su komplikacija post alo-TKMS. Kronična reakcija transplantanta protiv primatelja nije dokazana kao signifikantan rizični čimbenik za razvoj bolesti štitnjače kod bolesnika post alo-TKMS. Iako je kumulativna incidencija bolesti štitnjače u prvih 30 mjeseci nakon transplantacije u grupi bolesnika koji su razvili cGvHD veća (67%) nego u grupi bolesnika koji nisu (56%), rezultat nije statistički značajan ($p=0.2518$). Ograničenje ove studije je mali uzorak bolesnika. Od bolesti drugih organskih sustava kod grupe bolesnika s disfunkcionalnom štitnjačom i cGvHD-om pojavile su se u većoj mjeri i bolesti pluća, gastrointestinalnog trakta, jetre, kože, usta i, u najvećem omjeru, bolesti očiju, međutim bez statističke značajnosti.

Zahvale

Htio bih se zahvaliti svojoj mentorici doc.dr.sc. Tini Dušek, koja mi je dozvolila i olakšala da provedem ovaj rad u djelo skupljajući podatke na njenom Odjelu za endokrinologiju. Njeno znanje i podrška bili su mi od velike važnosti kao oslonac tijekom pisanja diplomskog rada. Moj završetak studentskog puta sigurno će biti zapamćen njenim utjecajem.

Velike iskrene zahvale pripadaju dr.sc. Damiru Omerbašiću na velikoj pomoći oko analize podataka, savjeta i zahtjevnom strpljenju.

Rad koji je napisan ne bi bio moguć bez doc.dr.sc. Dražena Pulanića koji mi je omogućio podatke za analizu. Njegova nesebična usluga dio je projekta UKF i Hrvatske zaklade za znanost. Dr.sc. Sanda Jelisavac Čosić i ostali zaposlenici Odjela za nuklearnu medicinu pomogli su mi u skupljanju podataka za izradu ključnih dijelova mog diplomskog rada.

Također, volio bih se zahvaliti svim kolegama, prijateljima, koji su bili tu tijekom mog studiranja u ovih šest godina. Kolektivnim utjecajem ostavili ste jedinstven trag u mojem školovanju.

Konačno, želim se zahvaliti svojoj obitelji koju imam. Svojim roditeljima koji su me podržavali u svim svojim ambicijama. Nadalje, hvala mojoj braći, Igoru i Damiru, u svim trenucima bili ste mi najveća podrška i najsigurniji oslonac.

Literatura

1. Park B, Yoo KH, Kim C. Hematopoietic stem cell expansion and generation: the ways to make a breakthrough. *Blood Res.* 2015 Dec;50(4):194-203.
2. Kolb HJ, Socié G, Duell T, et al. Malignant neoplasms in long-term survivors of bone marrow transplantation. *Ann Intern Med.* 1999;131:738–744.
3. M. Horowitz, “Uses and growth of hematopoietic cell transplantation,” in *Hematopoietic Cell Transplantation*, E. D. Thomas, K. G. Blume, and S. J. Forman, Eds., pp. 12–18, Blackwell, Oxford, UK, 2nd edition, 1998.
4. L. Roziakova and B. Mladosievicova, “Endocrine late effects after hematopoietic stem cell transplantation,” *Oncology Research*, vol. 18, pp. 607–615, 2010.
5. Socié G, Stone JV, Wingard JR, et al: Long-term survival and late deaths after allogeneic bone marrow transplantation: Late Effects Working Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry. *N Engl J Med* 341::14,1999-21, Crossref, Medline
6. Sullivan KM, Agura E, Anasetti C, et al. Chronic graft-versus-host- disease and other late complications of bone marrow transplantation. *Semin Hematol.* 1991;28:250–259.

7. Kier P, Penner E, Bakos S, et al. Autoantibodies in chronic GVHD: high prevalence of antinuclear antibodies. *Bone Marrow Transplant*. 1990;6:93–96.
8. Siegert W, Stemerowicz R, Hopf U. Antimitochondrial antibodies in patients with chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant*. 1992;10:221–227.
9. Bostrom L, Ringden O, Jacobson N, Zwaan F, Nilsson B. European multicenter study of chronic graft-versus-host disease. *Transplantation*. 1990;49:1100–1105.
10. Hill L, Alousi A, Kebriaei P, Mehta R, Rezvani K, Shpall E. New and emerging therapies for acute and chronic graft versus host disease. *Therapeutic Advances in Hematology*. 2018;9(1):21-46
11. Tauchmanova L, Selleri C, Rosa GD, et al. High prevalence of endocrine dysfunction in long-term survivors after allogeneic bone marrow transplantation for hematologic diseases. *Cancer*. 2002; 95:1076–1084.
12. Arai S, Arora M, Wang T, et al. Increasing incidence of chronic graft-versus-host disease in allogeneic transplantation: a report from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015; 21:266–274.

13. Flowers ME, Martin PJ. How we treat chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2015; 125:606–615.
14. Sullivan KM: Graft-versus-host-disease, in Thomas ED, Blume KG, Forman SJ (eds): *Hematopoietic Cell Transplantation*. Boston, MA, Blackwell Science, pp 515, 1999-536
15. Syrjala KL, Martin PJ, Deeg HJ, et al: Medical and psychosocial issues in transplant survivors, in Chang AE, Ganz PA, Haves DF, et al (eds): *Oncology: An Evidence-Based Approach*. New York, NY, Springer-Verlag, 2004
16. Socie G, Stone JV, Wingard JR, et al: Long-term survival and late deaths after allogeneic bone marrow transplantation: Late Effects Working Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry, *N Engl J Med* 341::14, 1999-21, Crossref, Medline
17. Curtis RE, Rowlings PA, Deeg HJ, et al: Solid cancers after bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 336::897,1997-904, Crossref, Medline
18. Duell T, van Lint MT, Ljungman P, et al: Health and functional status of long-term survivors of bone marrow transplantation. *Ann Intern Med* 126::184,1997-192, Crossref, Medline

19. Smita Bhatia: Caring for the long-term survivor after allogeneic stem cell transplantation: Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2014 Dec 5;2014(1):495-503.
20. Martin PJ, Counts GW, Jr, Appelbaum FR, et al. Life expectancy in patients surviving more than 5 years after hematopoietic cell transplantation. J Clin Oncol. 2010;28(6):1011-1016.
21. Kashyap A, Kandeel F, Yamauchi D, et al. Effects of allogenic bone marrow transplantation on recipient bone mineral density: a prospective study. Biol Blood Marrow Transplant. 2000;6:344–351.
22. Legault L, Bonny Y. Endocrine complications of bone marrow transplantation in children. Pediatr Transplant. 1999;3: 60–66.
23. Kami M, Tanaka Y, Chiba S, et al. Thyroid function after bone marrow transplantation: possible association between immune-mediated thyreotoxicosis and hypothyroidism. Transplantation. 2001;71:406–411.
24. Toubert ME, Socie` G, Gluckman E, et al. Short- and longterm follow-up of thyroid dysfunction after allogenic bone marrow transplantation without the use of preparative total body irradiation. Br J Haematol. 1997;98:453–457.

25. Schubert MA, Sullivan KM, Schubert MM, et al. Gynecological abnormalities following allogenic bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. 1990;5:425–430.
26. Shalet SM, Didi M, Oglivy-Stuart AL, Schulga J, Donaldson MDC. Growth and endocrine function after bone marrow transplantation [Review]. Clin Endocrinol. 1995;42:333–339.
27. Jadus MR, Wepsic MT. The role of cytokines in graft-versushost reaction and disease. Bone Marrow Transplant. 1992; 10:1–4.
28. Bipin N Savani, Eleftheria K. Koklanaris, Quan Le, Aarthi Shenoy, Stacey Goodman, and A J Barrett: Prolonged chronic GVHD is a risk factor for thyroid failure in long-term survivors after matched sibling donor stem cell transplantation for hematological malignancies. Biol Blood Marrow Transplant. 2009 March ; 15(3): 377–381
29. Bernadette M. D. Brennan, Stephen M. Shalet: Endocrine Late Effects After Bone Marrow Transplant: British Journal of Haematology, 2002, 118, 58–66
30. Serventi-Seiwerth, R., Mikulić, M., Mrić, M., Grubić, Z., Bojanić, I., Štingl, K., Labar, B. (2011). Transplantacija alogeničnih krvotvornih matičnih stanica od HLA podudarnog nesrodnog darivatelja. Medicina Fluminensis 47(4), 381-388

31. Kami M, Tanaka Y, Chiba S, et al. Thyroid function after bone marrow transplantation: possible association between immune-mediated thyrotoxicosis and hypothyroidism. *Transplantation*. 2001;71:406–411.
32. Abdel-Rahman FA, Hussein AA, Abu-Jazar HA, Al-Zaben AI, Al-Rawi OZ, et al. (2016) Incidence and Predicting Factors for Page 2 of 3 Abnormal Thyroid Function Test in Adult Patients Post Hematopoietic Stem Cell Transplantation at King Hussein Cancer Center. *J Endocrinol Diab*. 3(4): 1-3.
33. Larsen PR, Davies TF, Hay ID. The Thyroid Gland. In: Jean D, Wilson JD. Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR (eds). *Williams Textbook of Endocrinology*, 9th edition. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 1998. p. 389-517.
34. Utiger RD. Hypothyroidism. In: De Groot LJ (ed). *Endocrinology*, Philadelphia: W. B. Saunders Company; 1989. p. 702-722.
35. Au WY, Lie AK, Kung AW, et al. Autoimmune thyroid dysfunction after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2005;35:383-388.
36. Au WY, Lie AKW, Kung AWC, et al. Autoimmune thyroid dysfunction after stem cell transplantation: a revisit. *Bone Marrow Transplant*. 2004;33:S213-S214.

Životopis

OSOBNİ PODACI:

Ime i prezime: Mislav Omerbašić

Datum i mjesto rođenja: 26.9.1993. Slavonski Brod, Republika Hrvatska

Adresa: J.J. Strossmayera 24, 35000, Slavonski Brod

Telefon: 0996758843

e-mail: mislavomerbasic@yahoo.com

FORMALNO OBRAZOVANJE:

2012. – 2018. Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

2008. – 2012. Gimnazija "Matija Mesić", prirodoslovno-matematički smjer, Slavonski Brod

OSOBNİ VJEŠTINE, KOMPETENCIJE I PODUČVANJA:

Listopad 2016. 15. konferencija "Korak u nauku" u Petnici, Srbija, voditelj srednjoškolaca u izlaganju postera s projekata na Ljetnoj školi znanosti 2016.

Rujan 2016. sudjelovanje na 9. hrvatskom internističkom kongresu u Opatiji, 3. mjesto s radom i posterom: "The incidence of sepsis on the Department of Hematology and Oncology in General Hospital "Dr. Josip Benčević", Slavonski Brod, Croatia" pod mentorstvom: prim.mr.sc. Božena Cođa, dr.med.

Kolovoz 2016. B1.1. + B1.2. jednomjesečni kursevi njemačkog jezika Die deutSCHule, Neukölln, Berlin, Njemačka

Srpanj 2016. Organizator međunarodne Ljetne škole znanosti S3 u Požegi, trajanje 8 dana, uključeno 30 učesnika

Lipanj 2016. Položen tečaj ILS – immediate life support

2015. Položen tečaj BLS – basic life support

Srpanj 2014. Voditelj projekta na međunarodnoj Ljetnoj školi znanosti S3 u Požegi, trajanje 8 dana, naziv projekta: "Can a heart be broken"

Kolovoz 2012. Ljetna škola znanosti S3++ u Višnjanu, učesnik, ime projekta:

"Understanding genetic mutations in the context of human diseases" pod mentorstvom dr.sc. Maja Sedić

Rujan 2011. – lipanj 2012. Multilateralni Comenius projekt – učesnik međunarodnog student exchange projekta, razmjena u Cagliari, Italija 14 dana

Kolovoz 2011. Ljetna škola znanosti S3++ u Višnjanu, učesnik, ime projekta:

"Biology of aging: Is fission yeast immortal?" pod mentorstvom dr.sc. Miguel Coelho

JEZICI:

Hrvatski jezik materinji; Engleski jezik C1; Njemački jezik B1; Švedski jezik A1

POSEBNA ZNANJA:

MS Office Word, Excel, GraphPad Prism, Adobe Illustrator, Vozačka dozvola B